

VU Research Portal

Fetal and maternal genes in pregnancy-associated diseases

Thulluru, H.K.

2016

document version

Publisher's PDF, also known as Version of record

[Link to publication in VU Research Portal](#)

citation for published version (APA)

Thulluru, H. K. (2016). *Fetal and maternal genes in pregnancy-associated diseases*. [PhD-Thesis - Research and graduation internal, Vrije Universiteit Amsterdam].

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal ?

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

E-mail address:

vuresearchportal.ub@vu.nl

Nederlandse samenvatting

Foetale en Maternale Genen in Zwangerschap Geassocieerde Ziekten

Dit proefschrift beschrijft verschillende foetale en maternale factoren welke mogelijk met elkaar samenwerken en waarvan de genen in verschillende populaties gelokaliseerd zijn in chromosomale gebieden die gekoppeld zijn aan pre-eclampsie en het HELLP syndroom. Zowel pre-eclampsie, een ongelijksoortige ziekte met meerdere aangedane organen en gekarakteriseerd door hoge bloeddruk en eiwituitscheiding in de urine, en HELLP, een variant van ernstige pre-eclampsie gekenmerkt door afbraak van rode bloedcellen, verhoogde leverenzymen en verlaagde bloedplaatjes, zijn beiden zwangerschap geassocieerde ziekten en zijn de voornaamste oorzaak van ziekte en sterfte van moeder en kind. Alhoewel de over het hele lichaam verspreide symptomen laat in de zwangerschap (na 20 weken) voorkomen in de moeder, is er vastgesteld dat pre-eclampsie en HELLP ontstaan in het eerste trimester in de placenta. Momenteel is de enige therapie voor deze ziekten bevallen van kind en placenta, dit is echter vaak voordat de zwangerschap voldragen is.

Tijdens een normale zwangerschap veranderen de trofoblasten die zich op de uiteinden van de aan de baarmoeder verankerde vlokken van het kinderlijke deel van de placenta bevinden van cellen die kunnen delen in cellen die invasief zijn en het moederlijke baarmoederweefsel kunnen binnendringen. Een gedeelte van deze cellen invaderen diep in het baarmoederweefsel en dringen de toevoerende bloedvaten (spiraalvaten) binnen waarbij de trofoblasten de endotheelcellen vervangen en de eigenschappen van de endotheelcellen overnemen. Deze transformatie van de spiraalvaten verandert deze van vaten met een lage capaciteit en hoge weerstand naar vaten met een hoge capaciteit en lage weerstand. Deze veranderingen op het grensvlak tussen moeder en foetus zorgen voor de benodigde hoeveelheid voedingsstoffen voor de foetus en helpt te voorzien in de eisen van de groeiende foetus gedurende de zwangerschap. Bij pre-eclampsie die vroeg in de zwangerschap optreedt (symptomen < 34 weken zwangerschap) en HELLP invaderen de trofoblasten niet het binnenste deel van de spierlaag van de baarmoeder, waardoor de spiraalvaten verminderd veranderen. Dit gebrek aan trofoblast invasie en vasculaire verandering resulteert in zuurstoftekort in de placenta wat er vervolgens toe leidt dat de slecht werkende placenta stoffen uitscheidt welke mogelijk verantwoordelijk zijn voor de moederlijke symptomen van pre-eclampsie en HELLP.

Het overkoepelende doel van dit proefschrift was meer inzicht te verkrijgen in het ontstaan van pre-eclampsie en HELLP door mogelijke verbindingen tussen de verschillende (genetische) factoren, die tot op heden geïdentificeerd zijn door verschillende onderzoeksgroepen en betrokken lijken te zijn bij de eerste trimester oorsprong van deze

ziekten, te bestuderen. De bestudeerde factoren zijn oorspronkelijk geïdentificeerd in genetische onderzoeken bij de mens in verschillende populaties en in een muismodel, maar worden allemaal geassocieerd met de oorzakelijke kenmerken van pre-eclampsie of het HELLP syndroom.

Hoofdstuk 2 beschrijft het *NODAL* gen welke in hetzelfde chromosomale gebied ligt dat gekoppeld is aan pre-eclampsie als het Nederlandse pre-eclampsie ontvankelijkheidsgen *STOX1*. Verder was al bekend dat muizen waarbij het *NODAL* gen niet meer in baarmoederweefsel aanwezig was pre-eclampsie-achtige symptomen kregen. Dit hoofdstuk laat zien dat moeders die pre-eclampsie kregen tijdens de zwangerschap en waarbij hun kinderen het *STOX1* genotype hebben dat geassocieerd is met pre-eclampsie (Y153H), zelf het *NODAL* H165R genotype hebben. Van dit genotype is het bekend dat het een 50% verminderde bio-activiteit van het Nodal eiwit veroorzaakt. Dit hoofdstuk laat verder zien dat Nodal dat in de moederlijke baarmoeder gevormd wordt een negatief effect heeft op de genexpressie van *NODAL* en *STOX1* in de foetale trofoblasten. Dit wordt mogelijk veroorzaakt door een opregulatie van de genexpressie van Activine A in de baarmoeder.

Hoofdstuk 3 behandelt het pre-eclampsie ontvankelijkheidsgen *ACVR2A*, gelegen op chromosoom 2q22, dat gevonden werd in een Australisch/Nieuw-Zeelandse populatie van pre-eclampsie families. Dit hoofdstuk beschrijft de effecten van een genetische variant in het *ACVR2A* gen, rs1424954. Deze variant is zeer sterk geassocieerd met pre-eclampsie, en is mogelijk ook functioneel interessant omdat de variant in het gebied van *ACVR2A* ligt, waar de expressieregulering van een gen wordt verzorgd (promoter). *ACVR2A* codeert voor de Activine A type II receptor welke samen met de Activine A type IB receptor het Activine A ligand kan binden. Eerdere studies hebben verhoogde hoeveelheden Activine A aangetoond in pre-eclampsische patiënten. Dit hoofdstuk laat zien dat de *ACVR2A* rs1424954 variant de expressie van de *ACVR2A* receptor reguleert. Verder is er gekeken welk effect normale (fysiologische) en afwijkende (pathologische) concentraties van het Activine A ligand in combinatie met een verminderde hoeveelheid van de *ACVR2A* receptor hebben op de genexpressie van *NODAL* in foetale trofoblasten. Hierbij is de genexpressie van *NODAL* gebruikt om het effect op trofoblast invasie te kunnen voorspellen, dit omdat bekend is dat een verhoogde Nodal expressie gezien wordt bij trofoblasten die verminderd invasief zijn.

Hoofdstuk 4 beschrijft de identificatie van *STOX2*, het gen verantwoordelijk voor de koppeling van pre-eclampsie met chromosoom 4q35 geïdentificeerd in een Finse populatie. In een intron van dit gen is een niet-coderend RNA gevonden waarin zich een mutatie bevindt. Dit niet-coderende RNA met de mutatie reguleert het afschrijven van

het *STOX2* gen. Hierdoor verandert ook de expressie van genen die door *STOX2* zelf gereguleerd worden, zoals *CEBPA*, *DLL4*, *GADD45G*, *STK4-AS1*, *ARC* en *GNN*. Deze genen lijken allen betrokken te zijn bij de differentiatie van trofoblasten van een delende naar een invaderende cel.

Hoofdstuk 5 beschrijft de chromosomale koppeling van het HELLP syndroom aan chromosoom 12q23 in Nederlandse families. In dit chromosomale gebied bevindt zich een lang niet-coderend RNA van 205000 nucleotiden (genaamd *LINC-HELLP*) tussen de genen *PMCH* en *IGF1*. Wij hebben de genexpressie van *LINC-HELLP* aangetoond in trofoblasten. Verder laat dit hoofdstuk zien dat *LINC-HELLP* minimaal 1198 verschillende genen kan activeren die voornamelijk betrokken zijn bij de celdeling. Tenslotte bleek dat de invasie van trofoblasten verminderd werd als gebieden in het *LINC-HELLP* RNA waar zich mutaties bevonden, die geïdentificeerd waren in HELLP patiënten, werden geblokkeerd.

7

Concluderend kan er gesteld worden dat door dit proefschrift de kennis over de verschillende maternale en foetale factoren en hun moleculaire interactie vergroot is. Dit biedt verdere inzichten in het ontstaan van pre-eclampsie en het HELLP syndroom in de eerste trimester placenta welke mogelijk in de toekomst leidt tot nieuwe strategieën voor het vroeg diagnosticeren en behandelen van deze ziekten.